

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-234812

(43)Date of publication of application : 24.08.1992

(51)Int.Cl.

A61K 9/52  
A61K 9/00  
A61K 9/54  
A61K 9/62  
A61K 31/455

(21)Application number : 03-128778

(71)Applicant : YAMANOUCI PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 14.03.1991

(72)Inventor : OMURA TADAYOSHI  
FUKUI MUNEO  
HOSONO TOSHIHARU  
KAJIYAMA TOKUJI  
MIZUMOTO TAKAO

(30)Priority

Priority number : 402 6619      Priority date : 16.03.1990      Priority country : JP  
40233891                      30.11.1990                      JP

(54) GRANULE FOR LONG-ACTING PHARMACEUTICAL PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a granule for long-acting pharmaceutical preparation capable of providing a once-a-day administration-type long-acting preparation from a medicine which is difficult to form a long-acting preparation. CONSTITUTION: The objective granule for long-acting pharmaceutical preparation is produced by coating a small core particle of a water-insoluble substance with a medicine layer composed of a non-swelling enteric base and a medicine which is difficult to form a long-acting preparation and coating the obtained medicine-containing granule with a dissolution-controlling film composed of a drug-delivery controlling substance and an enteric base.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-234812

(43) 公開日 平成4年(1992)8月24日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F 1	技術表示箇所
A 6 1 K	9/52	A 7329-4C		
	9/00	C 7329-4C		
	9/54	7329-4C		
	9/62	A 7329-4C		
31/455		7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全 6 頁)

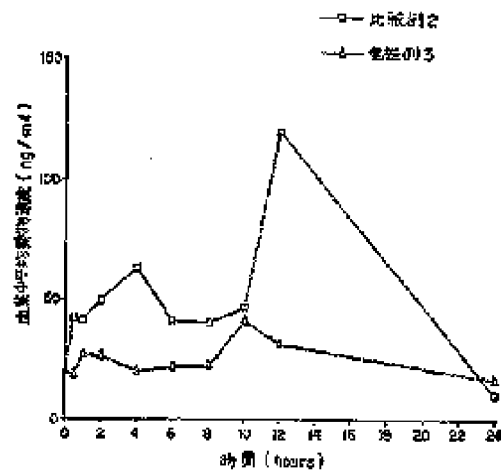
(21) 出願番号	特願平3-128776	(71) 出願人	000008677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(22) 出願日	平成3年(1991)3月14日	(72) 発明者	大村 忠義 静岡県藤枝市高柳2-3-11
(31) 優先権主張番号	特願平2-66190	(72) 発明者	堀井 宗男 静岡県藤枝市南駿河台5-13-14
(32) 優先日	平2(1990)3月16日	(72) 発明者	細野 俊治 静岡県静岡市八幡4-11-3-13A
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	岡山 徳司 埼玉県浦和市榎岸5-20-4-2-208
(31) 優先権主張番号	特願平2-339919	(72) 発明者	水本 隆雄 静岡県藤枝市田沼4-13-28
(32) 優先日	平2(1990)11月30日	(74) 代理人	弁理士 長井 省三 (外1名)
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 持続性製剤用顆粒

(57) 【要約】

【目的】 難持続性製剤化薬物の1日1回投与型持続性製剤を提供可能な持続性製剤用顆粒を得る。

【構成】 水不溶性物質の小粒子状核を、難持続性製剤化薬物と非膨潤性の腸溶性基剤とからなる薬物層で被覆した薬物含有顆粒を、薬物放出制御物質と腸溶性基剤とからなる溶出制御膜で被覆した持続性製剤用顆粒。



(2)

特開平4-234812

1

2

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 a) 水不溶性物質の小粒子状核を、b) 難持続性製剤化薬物と非膨潤性の腸溶性基剤とからなる薬物層で被覆した薬物含有顆粒を、c) 薬物放出制御物質と腸溶性基剤とからなる溶出制御膜で被覆した持続性製剤用顆粒。

【請求項2】 水不溶性物質の小粒子状核が微結晶セルロースよりなる核であって、薬物層における非膨潤性の腸溶性基剤がカルボキシメチルエチルセルロースであり、溶出制御膜における薬物放出制御物質がエチルセルロース、腸溶性基剤がカルボキシメチルエチルセルロースである請求項1記載の持続性製剤用顆粒。

【請求項3】 水不溶性物質の小粒子核が微結晶性セルロースよりなる核であって、薬物層における非膨潤性の腸溶性基剤がカルボキシメチルエチルセルロースであり、溶出制御膜における薬物放出制御物質がオイドラギットRS、腸溶性基剤がオイドラギットLである請求項1記載の持続性製剤用顆粒。

【請求項4】 難持続性製剤化薬物がニカルジピン又はその塩である請求項1-3のいずれかに記載の持続性製剤用顆粒。

【請求項5】 イ) 請求項1記載の持続性製剤用顆粒と、ロ) 小粒子状核を難持続性製剤化薬物と、腸溶性基剤及び／又は胃溶性基剤及び界面活性剤とで被覆した顆粒に、所望により更に薬物放出制御物質を被覆した難持続性製剤用顆粒及び／又は、ハ) 小粒子状核を難持続性製剤化薬物と胃溶性基剤とで被覆した速放性製剤用顆粒とからなる難持続性製剤化薬物の持続性製剤用混合顆粒。

【請求項6】 請求項1記載の持続性製剤用顆粒を、難持続性製剤化薬物を含有する速放性薬物層で被覆した持続性製剤用被覆顆粒。

【請求項7】 難持続性製剤化薬物がニカルジピン又はその塩である請求項5または6のいずれかに記載の顆粒。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、1日1回投与型持続性製剤を提供可能な持続性製剤用顆粒に関する。

【0002】

【従来の技術】 持続性製剤は薬剤の投与回数を削減し、患者のコンプライアンスを向上させ治療効果を高める等、医療上多くの利点を有している。このため持続性製剤開発のために種々の剤型上の工夫が行なわれているが、服用後すみやかに有効血中濃度に達するとともに一定レベルの血中濃度を長時間に亘り維持できる持続性製剤を開発することは容易ではない。

【0003】 本発明者らは、先に持続性困難とされていた塩酸ニカルジピンを腸および／または胃溶性基剤および界面活性剤と共にノンパレルの小粒子状核に被覆し、

さらにこれを薬物放出制御特性の優れた薬物放出制御膜で被覆することにより塩酸ニカルジピンの持続性製剤化に成功した（特公平1-7047）。この製剤は、1日2回投与型の持続性製剤（難持続性製剤用顆粒）として実用に供されているが、治療上の利点から、更に持続性を高めた1日1回型の経口剤がもてめられている。

【0004】 本発明者等は、1日1回型製剤の開発には、顆粒における薬物放出制御膜を工夫することが効果的であることに着目し、胃においては薬物の放出が抑制され、中性領域では適度に薬物が放出され、またアルカリ性領域（pH7.2-7.8）においては短時間に多量の薬物を放出する制御膜を開発した。しかし、制御膜により薬物放出を制御する顆粒は消化液の浸透にとまなない、顆粒の強度が低下し、顆粒が破壊されて急激な薬物放出を招くおそれがあった。本発明者らは、小粒子状核、薬物層に配合する基剤および溶出制御膜の各々の特性を組み合わせることにより持続性にすぐれ、且つ消化管内で急激に崩壊するおそれのない持続性製剤用顆粒を得ることに成功した。

【0005】

【課題を解決するための手段】 すなわち、本発明は、水不溶性物質の小粒子状核を難持続性製剤化薬物と非膨潤性の腸溶性基剤とからなる薬物層で被覆した薬物含有顆粒を薬物放出制御物質と腸溶性基剤とからなる溶出制御膜で被覆した持続性製剤用顆粒である。

【0006】 ここで使用される水不溶性物質の小粒子状核としては、たとえば、結晶性セルロース、微結晶セルロースを適宜球形状に造粒して得られる小粒子である。微結晶セルロースの例としては、アビセルPH101なる商品名（旭化成（株）社製）で市販されているものを使用できる。非膨潤性の腸溶性基剤としては、CMC（商品名、フロイント産業（株）製：カルボキシメチルエチルセルロース）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・フタレート、セルロース・アセテート・フタレート、シェラック等が挙げられる。溶出制御膜に配合される薬物放出制御物質としては、非膨潤性あるいは膨潤性のいずれを用いることもできる。

【0007】 非膨潤性のものとしては、エチルセルロース、酢酸セルロース等が挙げられ、膨潤性のものとしては、オイドラギットRS（商品名、ローム・アンド・ハース社製、成分：アクリル酸エチルメタクリル酸メチルトリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロライドの1：2：0.1の共重合体）、オイドラギットRS100L（商品名、ローム・アンド・ハース社製、成分：アクリル酸エチルメタクリル酸メチルトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートクロライドの1：2：0.2の共重合体）等が挙げられる。

【0008】 溶出制御膜に配合される腸溶性基剤についても、非膨潤性あるいは膨潤性の両方を適宜用いることが出来る。この中、前者は、薬物層に用いられるものと

(3)

特開平4-234812

3

4

同種のものを用いることができる。後者としては、例えばオイドラギットL（商品名、ローム・アンド・ハース社製、成分：メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸の1：1の共重合体）、オイドラギットS（商品名、ローム・アンド・ハース社製、成分：メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸の2：1共重合体）等が挙げられる。

【0009】本発明によれば、たとえばニカルジピン持続性製剤用顆粒は次の方法で製造される。即ち、ニカルジピン又はその塩と、非脂溶性の腸溶性基剤を溶媒に溶解し、この溶液を小粒子状核に遠心流動コーティング法、流動層コーティング法等のスプレーコーティング法によって噴霧被覆し、乾燥を行なって顆粒とした後、更に薬物放出制御物質と腸溶性基剤及び可湿剤を溶媒に溶解した溶液を噴霧被覆し、乾燥することができる。

【0010】溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、クロロフォルム、アセトン、メチレンクロライド、水等が挙げられる。これらは単独で使用してもよいが、適宜混合して使用してもよい。

【0011】また、乾燥は溶媒を除去できる程度の低温、例えば40℃で数時間行うことが望ましい。

【0012】かような製造過程において、ニカルジピン又はその塩は無定形に変化する。

【0013】本発明においては適宜可湿剤、賦形剤、溶剤、結合剤が使用されるが、これらについては特に制限はなく、従来製剤で使用されている通常のものが用いられる。

【0014】こうして得られた持続性製剤用顆粒は、1日1回投与型持続性製剤としてそのまま単独で投与することもできるが、準持続性製剤、速放性製剤と組み合わせて投与することもできる。組合せ製剤は、上記持続性製剤用顆粒と従来の準持続性製剤用顆粒および/または速放性製剤用顆粒等とを混合した持続性製剤用混合顆粒あるいは、上記持続性製剤用顆粒をさらに速放性薬物層で被覆した積層顆粒などが適宜採用される。この組合せ製剤はニカルジピンの如き、血中半減期が極端に短く、アルカリ性で難溶性で且つ初回通過効果が大きい薬物の持続性製剤を調製する際には有効である。上記混合顆粒を調製する際に本発明の持続性製剤用顆粒（イ）と混合する準持続性製剤用顆粒（ロ）及び/又は速放性（胃溶性）製剤用顆粒（ハ）は、たとえば特公平1-7047号公報に記載の球形顆粒が挙げられる。すなわち、準持続性製剤用顆粒（ロ）は、たとえば（a）無定形ニカルジピンまたはその塩などからなる難持続性製剤化薬物と、（b）ヒドロキシプロピルメチルセルロース・フタレート、メチルメタクリレート・メタクリル酸コポリマー、セルロース・アセテート・フタレートおよびシェラックからなる腸溶性基剤の1または2以上および/またはヒドロキシプロピルセルロース・ポリエチレングリコール、メチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる胃溶性基剤の1または2以上、お

よびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油からなる界面活性剤の1または2以上を、小粒子状核に被覆したものに、さらに、（c）エチルアクリレートとメチルメタアクリレートとトリメチルアンモニウムエチルメタアクリレートクロライドとの共重合体およびエチルセルロースからなる薬物放出制御物質の1または2を被覆した持続性製剤用球形顆粒であり、また、速放性製剤用顆粒（ハ）は、小粒子状核を難持続性製剤化薬物と胃溶性基剤とで被覆した球形顆粒である。

【0015】また、上記積層顆粒を調製する際に被覆する速放性薬物層としては、難持続性製剤化薬物を胃溶性基剤等に配合した層である。

【0016】混合顆粒あるいは積層顆粒などの組合せ製剤とすることによって、服用後すみやかに有効血中濃度が得られると共に24時間に亘り所定レベルの血中濃度を維持できるから、特に速効性が期待される1日1回型持続性製剤を提供するのに好都合である。

【0017】以上、難持続性製剤化薬物として、塩酸ニカルジピンを例に上げて説明したが、塩酸ニカルジピンと同様、長時間の持続化が図解とされていた次の何れかの性質を有する薬物の持続性製剤を調製する上で特に有用である。

1. 血中消失半減期（ $t_{1/2}$ ）が短い薬物
2. 消化管の部位により吸収性が異なる薬物
3. 高pH領域で難溶性の薬物
4. 肝における初回通過効果を受けやすい性質を有する薬物

【0018】ここに、このような性質を有する薬物としては、例えば、アモスラロール、ニカルジピン、プロプラノロール、ジルチアゼム、ニフェジピン、硝酸イソソルビット、セファレキシム等が挙げられる。

【0019】こうして得られた本発明の持続性製剤用顆粒は、以下の顆粒強度試験例に示すように、リン酸緩衝液において十分な強度を長時間にわたって維持する。また、ビーグル犬による動物実験において、持続性製剤として良好な血中濃度パターンを示す。

試験例1（顆粒強度の測定）

比較例1、実施例1及び実施例2で製造した顆粒を用い、37℃に保たれたpH7.2リン酸緩衝液中で振とうを行い、経時的にサンプリングし顆粒強度を測定した。顆粒強度は顆粒1個に対し顆粒が破損した時の荷重で示した。比較例1の顆粒の薬物溶出制御膜内は、試験開始30分以内に核の溶解に伴う液状化が観察され、経時的に著しい顆粒強度の低下が認められた。一方、実施例1、実施例2の顆粒では、顆粒強度の低下は認められるが、4時間後もかなりの強度を維持した。顆粒強度の測定結果を以下の表に示した。

5 時間	(4)				6 4
	0	0.5	1	2	
比較例1の 顆粒強度 (g)	778	55	12-18	9	7
実施例1の 顆粒強度 (g)	1270	920	860	200	110
実施例2の 顆粒強度 (g)	1280	880	445	300	250

【0020】上表から明らかなように、本発明の顆粒強度は4時間後において実施例1の顆粒で比較例1の顆粒の16倍、実施例2の顆粒で36倍である。

#### 試験例2

比較例2及び実施例3によって製造した塩酸ニカルジピンカプセル（主薬含有量240mg）を水20mlと共に1日1回4日間雄性ビーグル犬頭に経口投与し比較を行なった。投与後一定時間毎に採血し、血漿中の薬物濃度を測定した。投与4日目の平均血漿中濃度を図1に示した。比較例2の製剤が急激な血しょう中濃度の上昇を示したのに対し、実施例3の製剤は良好な持続性製剤の血漿中濃度パターンを示した。

#### 試験例3

実施例5によって製造した塩酸ニカルジピンカプセル（主薬含有量90mg）を食後、健康人7名に1日1回4日間、経口投与した。投与1日目と4日目の血漿中濃度を図2に示した。

#### 【0021】

【実施例】次に、本発明を実施例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、参考例としては、速放性顆粒及び腸溶性徐放顆粒（溶出速度を異にする持続性顆粒）の調製例を説明する。また、比較例として水溶性の後であるノンパレル（商品名、フロイント産業（株）製）を用いて調製した製剤を説明する。

#### 参考例1

ノンパレル105、500gに塩酸ニカルジピン200g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース275g、マクロゴール6000、25g及びマクロゴール400、20gを溶解したメタノール・塩化メチレン（1：1、w/w）溶液2.6kgを流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し速放性顆粒を製する。

#### 参考例2

ノンパレル103、500gに塩酸ニカルジピン200g、オイドラギットL100、200g及びツイーン80、50gを完全に溶解したメタノール・塩化メチレン（1：1、w/w）溶液3.0kgを流動層コーティング法によりコーティングし顆粒となす。このものを乾燥後、この500g当りに対してオイドラギットRS100L18.2g及びマクロゴール400、1.8gを溶解したメタノール・塩化メチレン（1：1、w/w）

溶液200kgをさらにコーティングした後、乾燥し腸溶性徐放顆粒を得る。

#### 比較例1

ノンパレル103、500gに塩酸ニカルジピン455g、オイドラギットL100、227g及びツイーン80、68gを完全に溶解したメタノール・塩化メチレン（1：1、w/w）溶液3.0kgを流動層コーティング法によりコーティングし顆粒となす。このものを乾燥後、この400g当りに対してオイドラギットRS100、9.0g、オイドラギットL100、1.0gおよびマクロゴール400、0.1gを溶解したメタノール・塩化メチレン（1：1、w/w）溶液110gをコーティングした後、乾燥する。さらに、この顆粒400gに対してオイドラギット30D55、400g、クエン酸トリエチル12g及び水400gで希釈した水溶液をコーティングした後、乾燥し腸溶性徐放顆粒を得る。

#### 比較例2

比較例1、参考例1及び参考例2で調製した顆粒を主薬含有量の割合8：1：3で混合し緩やかに充填したカプセル剤とする。

#### 【0022】実施例1

アビセルPH101、3.5kgに対し水3.85kgを用い攪拌造粒機により造粒を行い、得られた核を乾燥する。この核500gに塩酸ニカルジピン341g、カルボキシメチルエチルセルロース341g及びツイーン80、68gを完全に溶解したメタノール・塩化メチレン（1：1、w/w）溶液5.25kgを流動層コーティング法によりコーティングし、乾燥して薬物含有顆粒を製する。この400gに対してエチルセルロース45g、カルボキシメチルエチルセルロース15g及びクエン酸トリエチル6gを溶解したメタノール・塩化メチレン（1：1、w/w）溶液660gを流動層コーティング法によりコーティングし、薬物放出制御膜を施す。このものを40°Cで4時間乾燥後、常法によりカプセルに充填し、カプセル剤となす。

#### 【0023】実施例2

アビセルPH101、3.5kgに対し水3.85kgを用い攪拌造粒機により造粒を行い、得られた核を乾燥する。この核500gに塩酸ニカルジピン341g、カルボキシメチルエチルセルロース341g及びツイーン80、68gを完全に溶解したメタノール・塩化メチレン

(5)

特開平4-234812

7

(1:1, w/w) 溶液6, 2.5 kgを流動層コーティング法によりコーティングし、乾燥して薬物含有顆粒を製造する。この400 gに対してオイドラギットRS100, 1.6, 4 g, オイドラギットL100, 1, 8 g及びクエン酸トリエチル1, 8 gを溶解したメタノール溶液200 gを流動層コーティング法によりコーティングし、薬物放出制御膜を施す。このものを40°Cで4時間乾燥後、常法によりカプセルに充填し、カプセル剤となす。

#### 【0024】実施例3

実施例1及び参考例1で調製した顆粒を主薬含量の割合11:1で混合し硬カプセルに充填してカプセル剤とする。

#### 実施例4

実施例1及び参考例1で調製した顆粒を主薬含有量の割合7:1で混合し、硬カプセルに充填してカプセル剤とする。

#### 【0025】実施例5

実施例2及び参考例1で調製した顆粒を主薬含有量の割合8:1で混合し硬カプセルに充填しカプセル剤とする。

#### 実施例6

アビセルPH101, 3, 5 kgに対し、水3, 85 kgを用い攪拌造粒機により造粒を行い、得られた核を乾燥する。この核400 gに塩酸ニカルジピン505 g, カルボキシメチルエチルセルロース404 g及びツイーン80, 91 gを完全に溶解したメタノール溶液6, 67 kgを流動層コーティング法によりコーティングし、乾燥して薬物含有顆粒を製造する。この400 gに対しオイドラギットRS100, 1.3, 4 g, オイドラギットL100, 1, 5 g及びクエン酸トリエチル1, 1 gを溶解したメタノール溶液213 gを流動層コーティング法によりコーティングし、薬物放出制御膜を施す。このものを40°Cで乾燥する。更に、この400 gに対し塩酸ニカルジピン17, 3 g, ヒドロキシプロピルセルロース17, 3 gを完全に溶解したエタノール溶液23

8

1 gを流動層コーティング法により、コーティングし、乾燥することにより、持続性製剤用顆粒を得る。このものを、常法によりカプセルに充填しカプセル剤となす。

#### 【0026】実施例7

実施例6で得られた持続性製剤用顆粒260 g, 結晶セルロース170 g, ポリビニルピロリドン(商品名: KOLLIDON VA64, BASF社製) 30 g, ステアリン酸マグネシウム2, 3 gを均一に混合した後、圧縮成形し、1錠当たり重量462 mgの錠剤を得た。

#### 10 実施例8

アビセルPH101, 3, 5 kgに対し、水3, 85 kgを用い攪拌造粒機により造粒を行い、得られた核を乾燥する。この核400 gに塩酸ニカルジピン505 g, カルボキシメチルエチルセルロース404 g及びツイーン80, 91 gを完全に溶解したメタノール溶液6, 67 kgを流動層コーティング法によりコーティングし、乾燥して薬物含有顆粒を製造する。この400 gに対しオイドラギットRS100, 1.3, 4 g, オイドラギットL100, 1, 5 g及びクエン酸トリエチル1, 1 gを溶解したメタノール溶液213 gを流動層コーティング法によりコーティングし、薬物放出制御膜を施す。このものを40°Cで乾燥する。更に、この400 gに対し塩酸ニカルジピン24, 5 g, ヒドロキシプロピルセルロース24, 5 gを完全に溶解したエタノール溶液231 gを流動層コーティング法によりコーティングし、乾燥することにより、持続性製剤用顆粒を得る。このものを、常法によりカプセルに充填しカプセル剤となす。

#### 【0027】

【効果】本発明により、小錠子状核、薬物層に配合する基剤及び溶出制御膜のそれぞれの特性を組み合わせることにより持続性に優れ、且つ消化管内で急激に崩壊するおそれのない持続性製剤用顆粒を得ることができる。

#### 【図面の簡単な説明】

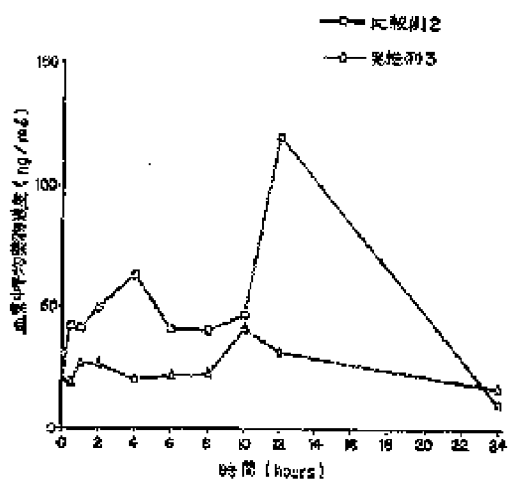
【図1】試験例2の結果を示す。

【図2】試験例3の結果を示す。

(6)

特開平4-234812

【図1】



【図2】

